Artigo

Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma Visita ao Passado e um Olhar para o Futuro**Alves da Conceição, R.; Nogueira da Silva, P.; Barbosa, M. L. C.****Rev. Virtual Quim.*, 2017, 9 (2), 514-534. Data de publicação na Web: 23 de fevereiro de 2017<http://rvq.sbq.org.br>**Drugs for the Treatment of Type II Diabetes: A Visit to the Past and a Look to the Future**

Abstract: Diabetes mellitus is a metabolic syndrome characterized by high blood glucose levels (hyperglycemia). Currently, type II diabetes accounts for around 90-95% of total cases, and peripheral insulin resistance is considered the onset of this disease. Due to the exponential growth of the main risk factors, including obesity, bad eating habits, sedentary lifestyle and population ageing, the statistic data indicate the existence of a global epidemic of type II diabetes, with unpleasant future predictions. Once type II diabetes is a chronic systemic disease with slow progression, there is an urgent demand for effective and safety medicines, appropriate for continuous use. This review details the evolution of antidiabetic drugs available in the pharmaceutical market, indicating the progress made so far and the challenges for the future.

Keywords: Diabetes; antidiabetic drugs; hyperglycemia; hypoglycemic agents.

Resumo

O diabetes mellitus consiste em uma síndrome metabólica caracterizada por níveis elevados de glicose sanguínea (hiperglicemia). Atualmente, cerca de 90-95% dos casos de diabetes são do tipo II, o qual se desenvolve a partir de um quadro inicial de resistência periférica à insulina. Em decorrência do avanço exponencial dos principais fatores de risco para o estabelecimento da doença, incluindo a obesidade, maus hábitos alimentares, estilo de vida sedentário e envelhecimento populacional, as estatísticas apontam para a existência de uma epidemia global de diabetes tipo II, com estimativas assustadoras para o futuro. Tratando-se de uma doença crônica sistêmica de progressão lenta, há uma demanda imediata por medicamentos eficazes e com um perfil de segurança adequado ao uso contínuo. Esta revisão detalha a evolução dos fármacos antidiabéticos atualmente disponíveis no mercado farmacêutico, demonstrando os avanços realizados até então e os desafios para o futuro.

Palavras-chave: Diabetes; fármacos antidiabéticos; hiperglicemia; hipoglicemiantes.

* Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal (LaSOQuiM), Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Av. Carlos Chagas Filho, 373, Centro de Ciências da Saúde, Bloco A subsolo, sala 34, Cidade Universitária, CEP : 21941-902, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

✉ marialeticia@pharma.ufrj.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20170030](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170030)

Fármacos para o Tratamento do Diabetes Tipo II: Uma Visita ao Passado e um Olhar para o Futuro

Raissa Alves da Conceição, Paula Nogueira da Silva, Maria Letícia C. Barbosa*

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Síntese Orgânica e Química Medicinal (LaSOQuiM), Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Av. Carlos Chagas Filho, 373, Centro de Ciências da Saúde, Bloco A subsolo, sala 34, Cidade Universitária, CEP : 21941-902, Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

* marialeticia@pharma.ufri.br

Recebido em 15 de janeiro de 2016. Aceito para publicação em 23 de fevereiro de 2017

1. **Diabetes mellitus**
2. **Um breve histórico**
3. **Status da doença no século XXI: Uma epidemia global**
4. **Diabetes tipo II: alternativas terapêuticas**
 - 4.1. Sensibilizadores: Aumento da resposta periférica à insulina
 - 4.2. Secretagogos: Aumento da secreção de insulina
 - 4.3. Inibidores da digestão de carboidratos no trato gastrointestinal
 - 4.4. Incretinomiméticos
 - 4.5. Análogos peptídicos da amilina
 - 4.6. Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2)
5. **Considerações finais**

1. **Diabetes mellitus**

O diabetes mellitus consiste em uma síndrome metabólica caracterizada por níveis elevados de glicose sanguínea (hiperglicemia), causados pela resistência à ação ou deficiência na secreção do hormônio insulina, ou ainda pela ocorrência concomitante destas condições clínicas. Esta doença é classicamente subdividida em duas classes: tipo I e tipo II.^{1,2}

O diabetes tipo I, o qual se manifesta geralmente em adolescentes ou adultos jovens, ocorre devido à destruição autoimune das células β pancreáticas, responsáveis pela biossíntese e secreção de insulina, resultando na incapacidade parcial ou total de produzir o hormônio. Consequentemente, pacientes portadores de diabetes mellitus tipo I são insulino-dependentes, ou seja, necessitam da reposição de insulina.^{1,2}

O diabetes tipo II é desenvolvido a partir do estabelecimento de um quadro de

resistência periférica à insulina, caracterizado por uma menor captação de glicose pelos músculos e tecido adiposo e aumento da liberação de glicose pelo fígado. Inicialmente o pâncreas produz uma maior quantidade do hormônio visando garantir o controle da glicemia, porém, progressivamente, as células β ficam sobrecarregadas e vão sendo gradativamente danificadas, reduzindo a capacidade de produção de insulina.³ Cerca de 90-95% dos casos de diabetes são do tipo II,⁴ em decorrência do aumento exponencial na prevalência da obesidade, maus hábitos alimentares, estilo de vida sedentário e envelhecimento populacional, havendo uma maior pré-disposição em indivíduos acima dos 40 anos.^{1,2} Nestes indivíduos, diversos mecanismos estão conhecidamente associados ao estabelecimento da resistência à insulina, incluindo a predisposição genética, a glicotoxicidade, a lipotoxicidade, o estresse oxidativo e o estabelecimento de um quadro inflamatório generalizado, caracterizando o diabetes tipo II como um distúrbio endócrino, metabólico e inflamatório crônico e sistêmico, de natureza complexa e multifatorial.^{5,6}

A hiperglicemia associada ao diabetes representa um grave fator de risco para complicações microvasculares e macrovasculares, incluindo a retinopatia, a neuropatia e a nefropatia, e está também relacionada ao rápido avanço de diversas doenças cardiovasculares.⁷

2. Um breve histórico

O primeiro relato do diabetes foi atribuído ao papiro de Ebers, elaborado em torno de 1550 a.C. no antigo Egito, o qual menciona abordagens para o tratamento de uma doença caracterizada por micção excessiva (poliúria). Os relatos médicos do antigo Egito influenciaram também o médico grego Hipócrates (460 a.C. a 370 a.C.), conhecido como o *"Pai da Medicina"*, o qual, embora não tenha mencionado claramente a doença nos seus escritos, descreveu sinais e sintomas

consistentes com o seu quadro clínico, como poliúria e perda de peso.⁸

Galeno e Areteu da Capadócia, notórios médicos e estudiosos da antiguidade, atuaram como discípulos de Hipócrates, aproximadamente no século II d.C. O nome diabetes foi atribuído à doença por Areteu da Capadócia, um termo de origem grega que significa *"passar através de um sifão"*, o qual se referia ao sintoma poliúria. Ainda no século II d.C., o médico grego Galeno descreveu o diabetes como uma doença dos rins.⁸⁻¹⁰

Cerca de 500 a.C., os antigos médicos hindus Charaka, Sushruta e Vagbata foram os primeiros a descrever uma provável doçura da urina dos diabéticos, pois a mesma causava a atração de insetos como formigas e moscas, cerca de mil anos antes dos europeus detectarem o sabor doce na urina dos pacientes acometidos.^{8,11}

Já no século XVII, o médico inglês Thomas Willis provou a urina de pacientes com diabetes e a descreveu como *"incrivelmente doce, como se contivesse mel ou açúcar"*. Além disso, Willis atribuiu a doença ao sangue, e não aos rins, alegando que a doçura detectada na urina derivava da presença de açúcar na circulação sanguínea. No século XVIII, o médico inglês Matthew Dobson evaporou a urina de um paciente, obtendo um resíduo açucarado como evidência experimental de que diabéticos eliminavam açúcar na urina (glicosúria). Posteriormente, o químico inglês William Cullen foi quem cunhou no século XVIII a expressão *"diabetes mellitus"* (*mellitus* = mel, em latim) para descrever esta enfermidade.⁸

A partir do século XIX, acumularam-se evidências experimentais em autópsias de pacientes diabéticos, de que a doença era associada a danos pancreáticos. No ano de 1869, o histologista Paul Langerhans descreveu em sua tese de doutorado que o pâncreas continha as células secretoras de suco pancreático, e, adicionalmente, um outro grupo de células cuja função ele desconhecia. Vários anos depois, o médico francês Laguesse nomeou as referidas células

de ilhotas de Langerhans. Já no final do século XIX, Oscar Minkowski, trabalhando na Universidade de Estrasburgo, na França, demonstrou que a remoção do pâncreas de um cachorro resultava em um quadro clínico de diabetes seguido de morte do animal. Este foi o marco chave na determinação da função endócrina do pâncreas.⁸

A descoberta e isolamento da insulina, ocorridas já no século XX, representam um dos fatos mais marcantes na história da medicina. A descoberta se deu no laboratório do renomado pesquisador John J. R. Macleod, especialista em metabolismo de carboidratos e então chefe do departamento de Fisiologia da Universidade de Toronto. À época Macleod não acreditava na possibilidade de isolamento da secreção interna pancreática relacionada ao diabetes, a qual ele afirmava que nunca seria isolada a partir de um extrato tecidual por ser imediatamente destruída pelo suco pancreático.⁸

Por sua vez, o jovem médico Frederick Banting, ao ler o artigo do norte-americano Moses Barron, que descrevia um caso raro de litíase pancreática (pedra no ducto pancreático), o qual resultou em atrofia das células do ácino, responsáveis pela produção de suco pancreático, sem que fossem observadas alterações nas Ilhotas de Langerhans, anotou as seguintes observações em seu caderno, conforme registros históricos:

“Diabetes: ligar ductos pancreáticos dos cachorros. Manter cachorros vivos até a parte exócrina atrofiar. Tentar isolar a secreção das ilhotas restantes e diminuir a glicosúria.”

Após muita insistência, Banting conseguiu convencer o professor Macleod da viabilidade de seu projeto, ingressando finalmente em maio do ano 1921 no laboratório, onde contava com a ajuda do jovem assistente Charles Best. Em seguida, Macleod recrutou também o bioquímico

James Collip para participação no projeto de Banting. Embora Banting e Best tenham sido os pesquisadores historicamente associados ao sucesso no isolamento da insulina, ocorrido em 1922, o prêmio Nobel de Medicina (1923) atribuiu a referida contribuição científica à Banting e Macleod. Na tentativa de corrigir a suposta injustiça, Banting agradeceu publicamente a Best, dividindo com ele o seu mérito, e Macleod fez o mesmo com Collip.^{8,10}

3. Status da doença no século XXI: Uma epidemia global

A explosão mundial na prevalência da obesidade, consequência de maus hábitos alimentares e um estilo de vida sedentário, tem resultado em um crescimento contínuo na incidência do diabetes mellitus tipo II.⁶ Estimativas apontam que no Brasil já são mais de 12 milhões de doentes, com maior prevalência em obesos acima dos 40 anos. Nos Estados Unidos, estima-se que entre 7 e 10% da população adulta seja portadora de diabetes mellitus tipo II.²

Dados divulgados pela *International Diabetes Federation* (IDF) na 6ª edição do Atlas do Diabetes apontam que aproximadamente 387 bilhões de pessoas são afetadas por esta doença, o que representa uma prevalência de 8,3% na população mundial, caracterizando uma grave epidemia global. Ainda segundo a IDF, o diabetes causa uma morte a cada 7 segundos, resultando em 4,9 milhões de óbitos só no ano de 2014. No entanto, o dado mais alarmante aponta que um em cada dois indivíduos acometidos pelo diabetes não sabem que estão doentes. Além disso, as expectativas para o futuro são preocupantes, com uma estimativa de 592 milhões de pessoas afetadas até 2035.¹²

4. Diabetes tipo II: alternativas terapêuticas

O controle inicial da doença exige uma mudança no estilo de vida, combinando uma dieta regrada e atividades físicas regulares. Quando essas providências não resultam em redução efetiva da hiperglicemia, é necessário o uso contínuo de medicamentos.²

A metformina (**1**) é o fármaco de primeira escolha, embora seus efeitos adversos, principalmente gastrointestinais, não sejam tolerados por cerca de 10% dos pacientes submetidos ao tratamento. Em pacientes com avanço persistente da doença, novos fármacos antidiabéticos são adicionados ao esquema terapêutico. No entanto, as diversas alternativas disponíveis na clínica também apresentam restrições relacionadas ao aparecimento de efeitos adversos e/ou eficácia limitada no controle da glicemia.¹³ Ademais, os pacientes enfrentam dificuldades em manter adesão continuada ao tratamento e, principalmente, persistir em restrição alimentar por longos períodos.²

4.1. Sensibilizadores: Aumento da resposta periférica à insulina

4.1.1. Metformina

O fármaco de primeira escolha para uso contínuo por via oral em pacientes com diabetes tipo II é a metformina (**1**; Glifage® - Merck; Figura 1),¹³ uma biguanida capaz de reduzir a liberação hepática de glicose e aumentar sua captação nos tecidos periféricos, diminuindo assim a glicemia, embora o exato mecanismo de ação hipoglicemiante a nível molecular permaneça

desconhecido.^{14,15}

A descoberta das biguanidas como hipoglicemiantes iniciou-se a partir da medicina tradicional, que empregou por séculos a planta *Galega officinalis* no tratamento da poliúria associada ao diabetes. Porém, somente na década de 1920 a guanidina galegina (**2**; Figura 1) foi identificada como princípio ativo presente no extrato vegetal, o qual passou a ser utilizado para fins terapêuticos, sendo posteriormente proscrito por indução de toxicidade hepática.^{16,17}

Ainda na década de 1920, os derivados diguanidinas sintéticos designados como sintalinas (A = **3**; e B = **4**; Figura 1) foram desenvolvidos como alternativas mais eficazes e seguras para uso clínico. No entanto, neste mesmo período a insulina foi descoberta e isolada, e a mesma se tornou disponível para emprego terapêutico nos anos que se seguiram. Como consequência do avanço da insulino terapia e da posterior descrição de efeitos adversos associados às sintalinas, elas foram retiradas do mercado farmacêutico já na década de 30.^{8,16,17}

No final da década de 1950, os derivados guanidínicos foram revisitados e as biguanidas foram introduzidas no arsenal terapêutico para o tratamento do diabetes tipo II. Quase simultaneamente foram descritas por diferentes indústrias as biguanidas metformina (**1**), fenformina (**5**) e buformina (**6**) (Figura 1).¹⁷ O fármaco **1** era, à época, o menos popular, devido à menor potência hipoglicemiante. Porém, na década de 1970, a fenformina (**5**) e a buformina (**6**) foram retiradas do mercado pela indução de acidose láctica fatal e grave dano renal. Por apresentar um perfil de segurança bastante superior, a metformina (**1**) é a única biguanida atualmente empregada como fármaco antidiabético.^{16,17}

Figura 1. Desenvolvimento da classe de fármacos antidiabéticos biguanidas a partir do produto natural Galegina (2), isolado do extrato vegetal de *Galega officinalis*. O grupo funcional guanidina está destacado em azul e a biguanida em laranja

Este fármaco só foi aprovado pela agência regulatória *Food and Drug Administration* (FDA) e disponibilizado nos Estados Unidos a partir de 1995, embora já fosse utilizado na Europa décadas antes. A metformina (1) é comumente administrada em associação com fármacos secretagogos, capazes de induzir a secreção do hormônio insulina no pâncreas, e.g. sulfoniluréias, resultando em um efeito sinérgico. É importante ressaltar que o efeito hipoglicemiante de 1 é dependente da presença de insulina circulante, sendo menos eficiente ou até mesmo ineficaz em pacientes com dano significativo das células β -pancreáticas.¹³

O fármaco 1 não induz ganho de peso ou hipoglicemia, porém está associado ao aparecimento de sintomas gastrointestinais graves em cerca de 10% dos pacientes, e.g. náuseas, diarreia, inchaço e cólicas abdominais, limitando a adesão ou mesmo impossibilitando o tratamento.^{13,14} Outro efeito adverso reportado consiste no risco de

acidose láctica, rara, porém potencialmente fatal. Felizmente a incidência bastante baixa (um caso a cada 33.000 pacientes) não impede seu emprego clínico, mas é motivo de preocupação e atenção por médicos e pacientes, principalmente naqueles com alguma predisposição ao quadro de acidose.^{18,19}

4.1.2. Tiazolidinodionas (Glitazonas)

A descoberta das propriedades hipoglicemiantes das tiazolidinodionas (TZDs) data do início da década de 1980, quando a indústria farmacêutica japonesa Takeda descreveu o primeiro representante da classe, a ciglitazona (7, Figura 2), a qual reduzia de forma pronunciada os níveis de glicemia e triglicerídeos em modelos animais de diabetes tipo II. Estudos de relação estrutura-atividade posteriores resultaram na descrição de uma série de tiazolidinodionas

bioativas, as quais receberam o nome genérico de glitazonas. Embora as TZDs apresentem potências distintas (rosiglitazona (9) > pioglitazona (10) > troglitazona (8) e ciglitazona (7); Figura 2), todas induzem efeitos similares frente ao metabolismo de carboidratos e lipídios.^{16,20}

O mecanismo de ação das tiazolidinodionas (TZDs) baseia-se na interação e ativação de receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs), fatores de transcrição pertencentes à família de receptores nucleares, os quais estão claramente envolvidos no metabolismo de carboidratos e lipídeos, adipogênese e no processo inflamatório. Três proteínas pertencentes à família dos PPARs são descritas na literatura, *i.e.* PPAR α , PPAR β e PPAR γ , as quais regulam a expressão gênica através da interação com elementos responsivos específicos (PPREs) localizados na região promotora. Mais especificamente, a ativação do subtipo PPAR γ resulta em aumento significativo na sensibilidade à insulina, caracterizando um alvo terapêutico útil no controle do diabetes mellitus tipo II.²¹⁻²³

incremento na expressão e translocação de transportadores de glicose, *e.g.* GLUT1 e GLUT4, resultando em aumento da captação de glicose por células musculares esqueléticas e adipócitos; induz significativo aumento na produção de adiponectina no tecido adiposo, a qual está diretamente relacionada a uma menor produção de glicose pelo fígado e a uma maior sensibilidade periférica à insulina; além de reduzir a produção de citocinas inflamatórias associadas à resistência à insulina.^{21,22,24,25}

Após a descrição das primeiras glitazonas na década de 1980, o medicamento pioneiro desta classe a ser introduzido no mercado foi a troglitazona (8, Rezulin®; Figura 2), aprovada para uso clínico em 1997, a qual foi proscrita pouco tempo depois devido à indução de toxicidade hepática. Em seguida, foram aprovados para uso terapêutico a rosiglitazona (9, Avandia®; Figura 2) e pioglitazona (10, Actos®; Figura 2).^{14,20} Há alguns anos a rosiglitazona (9) também teve sua venda proibida em diversos países, inclusive no Brasil e na União Europeia, devido aos riscos cardiovasculares associados.²³

A ativação do PPAR γ determina um

Figura 2. Estrutura química do protótipo original da classe de antidiabéticos tiazolidinodionas (TZDs), a ciglitazona (7), e seus derivados 8-10 introduzidos no mercado farmacêutico. O grupamento funcional tiazolidinodiona está destacado em vermelho

De fato, as TZDs são muito efetivas e possuem propriedades terapêuticas únicas, como o seu efeito renoprotetor e uma redução sutil da pressão arterial. No entanto, o uso de fármacos desta classe está comumente associado a graves efeitos adversos que resultaram na remoção de diversos representantes do mercado farmacêutico. Embora a troglitazona (**8**) tenha sido proibida por causar hepatotoxicidade, a retenção renal de sódio e a consequente retenção generalizada de líquidos, culminando em um significativo risco de falência cardíaca congestiva, representam os efeitos adversos mais importantes desta classe de fármacos.²³ O tratamento com TZDs está associado ao ganho de peso e ao aumento do risco de acidentes cardiovasculares nos pacientes, limitando seu emprego clínico.¹⁴

4.2. Secretagogos: Aumento da secreção de insulina

4.2.1. Sulfonilureias

A história da descoberta das sulfonilureias se inicia a partir da observação, no início de década de 1940, de que pacientes com febre tifoide tratados com um antibiótico em estudo clínico pertencente à classe das sulfas, a sulfonamida **11**, desenvolveram como principal efeito adverso uma pronunciada hipoglicemia. Alguns anos depois, foi descrita a carbutamida (**12**), primeiro representante da classe das sulfonilurêias com propriedades hipoglicemiantes. Em 1946, demonstrou-se que estes derivados agiam estimulando a liberação de insulina no fígado, e, portanto, apresentavam efeito terapêutico dependente da presença de células β pancreáticas funcionais.^{16,26}

Em 1956, o primeiro fármaco da classe, a tolbutamida (**13**, Orinase®; Figura 3), foi aprovada na Alemanha para uso clínico no tratamento do diabetes tipo II.²⁷ Esta

inovação foi seguida pela aprovação de outras sulfonilureias de primeira geração, *e.g.* clorpropamida (**14**, Diabinese®; Figura 3), acetoexamida (**15**, Dymelor®; Figura 3) e tolazamida (**16**, Tolinase®; Figura 3).²⁶

No entanto, apenas em 1984, as sulfonilurêias de segunda geração, glipizida (**17**, Glucotrol®; Figura 3) e glibenclamida (**18**, Diabeta®; Figura 3) foram finalmente aprovadas para uso clínico nos Estados Unidos, mais de 14 anos após sua introdução no mercado farmacêutico europeu. Finalmente, a sulfonilurêia de terceira geração glimepirida (**19**, Amaryl®; Figura 3) foi aprovada pelo FDA em 1995.^{14,26,27}

As sulfonilurêias agem inibindo canais de potássio sensíveis ao ATP, despolarizando a célula β pancreática e induzindo o influxo de íons cálcio e, consequentemente, a liberação de insulina a partir dos grânulos de secreção.^{19,28} Esta classe de fármacos vem sendo empregada há décadas no tratamento do diabetes tipo II, sendo considerada de baixo custo, segura, e eficaz na redução da glicemia e das complicações cardiovasculares e microvasculares associadas à doença, embora seu uso esteja relacionado ao surgimento de efeitos adversos, como a hipoglicemia e o ganho de peso, limitando seu emprego em pacientes diabéticos obesos.^{13,27}

As sulfonilureias de segunda geração possuem maior potência que os fármacos de primeira geração, além de uma redução na incidência de efeitos adversos. Por apresentarem uma maior labilidade metabólica e um menor tempo de meia-vida, sua ação hipoglicemiante é de curta duração, o que permite melhor ajuste posológico visando minimizar o risco de hipoglicemia. Particularmente, a sulfonilureia de terceira geração glimepirida (**19**) foi desenvolvida levando-se em conta a existência de canais de potássio sensíveis ao ATP no tecido cardíaco. Este fármaco apresenta menor afinidade pelo miocárdio, reduzindo o risco de eventos isquêmicos.^{19,26,27}

Figura 3. Estrutura química do protótipo original antidiabético da classe sulfonilureias, a carbutamida (**12**), e seus derivados **13-19** introduzidos no mercado farmacêutico. O grupamento funcional sulfoniluréia característico está destacado em verde

4.2.2. Meglitinidas

As meglitinidas, também conhecidas como “glinidas”, são fármacos secretagogos de ação rápida empregados geralmente visando o controle dos picos hiperglicêmicos pós-prandiais. Esta classe de antidiabéticos atua de forma análoga às sulfoniluréias, estimulando a liberação de insulina a partir dos grânulos pancreáticos através da inibição de canais de potássio sensíveis ao ATP, e do consequente influxo de íons cálcio na

célula.^{16,19,26} Por apresentarem reduzido tempo de meia vida e efeito de curta duração, as meglitinidas estão associadas a um menor risco de indução de hipoglicemia entre as refeições quando comparadas às sulfoniluréias.²⁷ O primeiro fármaco da classe aprovado para uso clínico pelo FDA em 1997 foi a repaglinida (**20**, Prandin®; Figura 4), seguida pelo segundo representante das meglitinidas, a nateglinida (**21**, Starlix®; Figura 4), aprovada pela agência americana no ano 2000.²⁶⁻²⁹

Figura 4. Estrutura química dos fármacos antidiabéticos da classe das meglitinidas, a repaglinida (20) e a nateglinida (21)

4.3. Inibidores da digestão de carboidratos no trato gastrointestinal

4.3.1. Inibidores de α -glicosidases

Os inibidores das enzimas α -glicosidases exercem seus efeitos antidiabéticos através desaceleração e da redução da taxa de absorção de glicose mediada pela inibição da degradação de carboidratos complexos no trato gastrointestinal (TGI).⁶

As enzimas denominadas glicosidases realizam uma clivagem hidrolítica de ligações α ou β -glicosídicas, as quais unem dois açúcares simples através de um átomo de oxigênio, resultando na liberação das unidades monossacarídicas de carboidratos a partir dos oligossacarídeos e dos polissacarídeos provenientes da dieta.^{30,31} Mais especificamente, as α -glicosidases abrangem as enzimas maltase, isomaltase, glicoamilase e sucrase.²⁶

Tendo em vista o papel das α -glicosidases na digestão de açúcares, inibidores destas enzimas são atualmente empregados no tratamento do diabetes mellitus tipo II, proporcionando um controle da hiperglicemia pós-prandial, através da modulação da taxa de digestão do amido e outros carboidratos complexos.^{26,27,32}

A acarbose (22; Figura 5), um pseudotetrassacarídeo, foi o primeiro representante da classe de inibidores de α -glicosidases introduzido no mercado

farmacêutico pela Bayer, sendo aprovada inicialmente na Alemanha no ano de 1990, e tendo recebido em 1995 a aprovação pela agência americana FDA.^{26,27,33} O fármaco 22 foi descoberto na década de 1970 em um programa de triagem alvo-direcionada com extratos obtidos a partir de culturas de actinomicetos do gênero *Actinoplanes sp.* Embora os esforços dedicados à época pela empresa para o desenvolvimento de uma rota sintética de obtenção da acarbose (22) não tivessem logrado êxito, foi possível minimizar dramaticamente os custos de obtenção por fermentação, viabilizando seu uso comercial a partir da década de 1990.³³

O segundo representante desta classe de fármacos é o monossacarídeo miglitol (24; Figura 5), aprovado pelo FDA em 1996, o qual foi desenvolvido como um análogo sintético do produto natural 1-desoxinojirimicina (23, 1-DNJ; Figura 5), isolado a partir das folhas de amoreira, amplamente empregadas na medicina tradicional asiática por suas propriedades antioxidantes e hipoglicemiantes.^{33,34}

Segundo o mecanismo de ação descrito, o efeito terapêutico destes fármacos é totalmente independente da secreção de insulina pelo pâncreas, o que representa uma vantagem para pacientes com diabetes mellitus tipo II em estágio avançado, os quais exibem uma redução na capacidade de produção de insulina. Ademais, podem ser observados benefícios em portadores de diabetes mellitus tipo I (insulino-dependente), uma vez que os inibidores de α -

glicosidases reduzem o pico de glicemia pós-prandial de forma eficaz também nestes pacientes. No entanto, embora disponíveis como ferramenta terapêutica, os fármacos **22** e **24** têm seu emprego restrito pela indução

de efeitos adversos severos resultantes do acúmulo e fermentação de carboidratos no TGI, incluindo elevada incidência de diarreias, flatulência e cólicas intestinais, culminando em uma adesão limitada ao tratamento.^{26,27,33}

Figura 5. Estrutura química dos produtos naturais acarbose (**22**) e 1-desoxinojirimicina (**23**), e do fármaco sintético miglitol (**24**), identificados como inibidores de α -glicosidases

4.4. Incretinomiméticos

As incretinas são hormônios secretados pelo trato gastrointestinal em decorrência da alimentação e cuja função fisiológica principal consiste na regulação da glicemia. A primeira incretina descrita foi o GIP (do inglês, *glucose-dependent insulintropic polypeptide*), produzida e secretada pelas células K, majoritariamente presentes no duodeno e jejuno. A incretina GIP estimula a liberação de insulina endógena no pâncreas induzida pela ingestão de glicose.^{2,6,19}

Por sua vez, o peptídeo GLP-1 (do inglês, *glucagon-like peptide-1*), secretado pelas células L-intestinais após a ingestão de carboidratos e gorduras, é uma incretina com efeitos benéficos ainda mais significativos. O GLP-1 estimula a biossíntese e a secreção de insulina induzida por glicose nas células β -pancreáticas, e, adicionalmente, inibe a liberação de glucagon pelas células α , além

de elevar o tempo de esvaziamento gástrico, produzindo sensação prolongada de saciedade.^{6,27,35}

Entretanto, as possibilidades de emprego terapêutico do GLP-1 humano não-modificado são limitadas por seu curto tempo de meia-vida (< 2 minutos), fruto de uma rápida degradação enzimática pela serino-protease dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4; Figura 6).^{26,27,35}

A parti destas observações, o desenvolvimento de agonistas do receptor de GLP-1 com maiores tempos de meia-vida e de inibidores da enzima DPP-4 despontaram como abordagens terapêuticas de interesse para o tratamento do diabetes tipo II no início deste século, viabilizando a introdução dos fármacos incretinomiméticos na prática clínica.^{27,35}

Em contraste aos fármacos secretagogos, no caso dos incretinomiméticos a secreção de insulina é intimamente dependente da

ingestão de glicose, minimizando o risco de hipoglicemia. Outros benefícios clínicos associados incluem o aumento do tempo de esvaziamento gástrico, inibição da secreção de glucagon e redução do peso corporal, tornando esta classe de fármacos muito atrativa para o tratamento do paciente diabético.³⁵

4.4.1. Agonistas dos receptores de GLP1

O primeiro agonista do receptor de GLP-1 descrito foi a exenatida (Figura 6, Byetta®, Eli Lilly), obtida sinteticamente a partir da estrutura da exendina-4, um produto natural peptídico isolado da saliva do lagarto conhecido como Monstro-de-Gila (*Heloderma suspectum*), nativo do Arizona e Novo México, nos Estados Unidos.^{27,35} A exenatida é um peptídeo de 39 aminoácidos, cuja sequência é homóloga em 53% dos aminoácidos presentes no GLP-1, exibindo propriedades biológicas semelhantes a esta incretina, porém com um maior tempo de

meia-vida, por apresentar uma maior resistência à degradação pela DPP-4 (Figura 6).²⁷

Curioso observar que a descoberta do produto natural exendina-4 não foi inicialmente relacionada a um efeito incretinomimético. O isolamento deste produto natural a partir da glândula salivar do lagarto *Heloderma suspectum* ocorreu no ano de 1992, porém, somente diversos anos depois, quando foi identificada a homologia estrutural entre a exendina-4 e o GLP-1, demonstrou-se que este produto natural induzia a secreção de insulina através da ativação direta do receptor de GLP-1, culminando com a avaliação do mesmo como candidato a fármaco para o tratamento do diabetes tipo II. Este fármaco foi aprovado pelo FDA no ano de 2005 e, posteriormente pela EMEA (do inglês, *European Medicines Agency*) na Europa, no ano de 2007.³⁵ Nos anos que se seguiram, diversos agonistas do receptor de GLP-1 foram aprovados pelas agências regulatórias europeia e americana para o tratamento desta doença (Figura 6).³⁶

Figura 6. A incretina GLP-1 (do inglês, *glucagon-like peptide-1*), degradada pela enzima dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4), e os derivados peptídicos estruturalmente análogos empregados como fármacos agonistas do receptor de GLP-1

A liraglutida (Victoza®, Novo Nordisk), aprovada na Europa em 2009 e nos EUA em 2010, deriva-se diretamente da sequência de aminoácidos do GLP-1 humano, a qual foi modificada pela introdução de um resíduo de glutamato ligado a uma cadeia lateral de palmitato, visando um incremento no tempo de meia-vida (Figura 6). O fragmento introduzido realiza uma interação forte e reversível com a albumina sérica humana, conferindo proteção à degradação pela DPP-4.^{27,35}

Por sua vez, a lixisenatida (Lyxumia®, Sanofi), aprovada para uso clínico em 2013 apenas na União Europeia, consiste em um análogo da exenatida com meia-vida prolongada pela introdução de seis resíduos de lisina terminais na cadeia peptídica do produto natural (Figura 6).^{26,35}

Por fim, os fármacos mais recentemente aprovados pelo FDA, no ano de 2014, são a Dulaglutida (Trulicity®, Eli Lilly), a qual contém a sequência do GLP-1 modificada e acoplada, através de um peptídeo espaçador, ao domínio Fc da imunoglobulina IgG4 humana; e a Albiglutida (Tanzeum®, GlaxoSmithKline), contendo duas unidades de GLP-1 modificadas em seu sítio de clivagem pela serino-protease DPP-4, as quais estão acopladas à proteína albumina sérica humana (Figura 6).²⁶

Todos os agonistas do receptor de GLP-1 em uso terapêutico são administrados por injeção subcutânea e apresentam como principal vantagem clínica a perda de peso associada ao tratamento prolongado. No entanto, estes fármacos conhecidamente induzem efeitos adversos gastrointestinais, incluindo náuseas e vômitos, principalmente no início do tratamento, além dos preocupantes relatos de associação destes fármacos com o surgimento de um quadro de pancreatite em alguns pacientes.^{26,27}

4.4.2. Inibidores de dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4)

Os inibidores de dipeptidil-peptidase-4

(DPP-4) representam uma classe de fármacos antidiabéticos ativos por via oral, os quais atuam prevenindo a degradação das incretinas GLP-1 e GIP, resultando em aumento dos níveis endógenos e ampliação do tempo de atuação destes hormônios (Figura 7).¹⁹

A DPP-4 é uma serino-protease amplamente distribuída em diferentes células e tecidos, *e.g.* rins, fígado, intestino, baço, glândulas adrenais, linfócitos, células endoteliais e placenta, a qual é responsável por catalisar a remoção de dipeptídeos *N*-terminais de polipeptídeos e/ou proteínas que possuam resíduos de alanina ou prolina na penúltima posição da cadeia, a exemplos das incretinas GLP-1 e GIP. Uma vez que esta enzima pertence a uma família de peptidases amplamente distribuídas no organismo e dentre as quais muitas delas ainda não têm função fisiológica elucidada, a seletividade para a inibição da DPP-4 representa um fator crucial para a obtenção de fármacos eficazes e seguros.³⁷

O primeiro fármaco desta classe aprovado para uso terapêutico em 2006 pelo FDA foi a sitagliptina (**25**, Januvia®, Merck; Figura 7), obtida após uma série de otimizações estruturais a partir de ligantes identificados por triagem robotizada de alto rendimento (HTS, *high-throughput screening*).^{2,37}

Por sua vez, os fármacos vildagliptina (**26**, Galvus®, Novartis; Figura 7) e saxagliptina (**27**, Onglyza®, BMS & AstraZeneca; Figura 7), os quais são derivados amídicos 2-cianopirrolidínicos, foram planejados visando mimetizar o dipeptídeo *N*-terminal dos substratos enzimáticos contendo um resíduo de prolina na penúltima posição da cadeia. O grupamento 2-ciano introduzido forma uma ligação covalente com o resíduo de serina catalítico (Ser630), originando um imidato. A formação desta ligação covalente é, no entanto, reversível, resultando em inibidores competitivos com cinética de dissociação bastante lenta.^{37,38}

Mais recentemente, novos inibidores da enzima DPP-4 foram introduzidos na clínica, a exemplo do derivado xantínico Linagliptina

(28, Tradjenta®, Boehringer Ingelheim; Figura 7), aprovado pelo FDA em 2011, e do derivado pirimidínico Alogliptina (29,

Nesina®, Takeda; Figura 7), aprovado para uso clínico inicialmente no Japão, em 2010, e posteriormente nos EUA, no ano de 2013.³⁷

Figura 7. Estrutura química dos fármacos inibidores da enzima dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4) em uso terapêutico no tratamento do diabetes tipo II. A DDP-4 é uma serino-protease responsável por catalisar a remoção de dipeptídeos *N*-terminais a partir da clivagem de polipeptídeos e/ou proteínas que possuam resíduos de alanina ou prolina na penúltima posição da cadeia. O resíduo de serina catalítico (em vermelho) realiza uma adição nucleofílica à carbonila da cadeia principal do resíduo de prolina (em azul) ou alanina no substrato, culminando na clivagem da ligação peptídica correspondente. Na estrutura dos fármacos vildagliptina (26) e saxagliptina (27), a subunidade cianopirrolidínica destacada em azul é responsável por mimetizar o resíduo de prolina durante o reconhecimento molecular no sítio catalítico da enzima alvo

Diferentemente de outras classes de antidiabéticos orais, o emprego destes fármacos não está associado ao ganho de peso ou à ocorrência de episódios de hipoglicemia. No entanto, um aumento na incidência de pancreatite e de infecções nos tratos respiratório e urinário tem sido relatado na literatura.^{26,27,39}

4.5. Análogos peptídicos da amilina

O hormônio neuroendócrino amilina é um peptídeo secretado juntamente com a insulina, em quantidades equimolares, pelas células β -pancreáticas, o qual está praticamente ausente em pacientes com diabetes tipo I e está em quantidades reduzidas nos diabéticos do tipo II. Os seus efeitos fisiológicos incluem a redução da

secreção pós-prandial de glucagon e a inibição da liberação hepática de glicose, resultando em significativo controle da glicemia pós-prandial. Além disso, a amilina promove aumento do tempo de esvaziamento gástrico, culminando em saciedade prolongada e redução do peso corporal. Apesar de suas propriedades benéficas para o controle do diabetes, o uso terapêutico é inviável, pois a amilina isolada forma agregados insolúveis, impossibilitando a administração farmacêutica deste peptídeo.^{26,27,40}

O único análogo da amilina atualmente em uso clínico é a pramlintida (Symlin®, AstraZeneca), aprovada pelo FDA no ano de 2005, a qual consiste em um derivado sintético obtido pela substituição dos resíduos de aminoácidos Ala-25, Ser-28 e Ser-29 da sequência original por resíduos de

prolina, gerando um peptídeo solúvel e passível de administração por injeção subcutânea (Figura 8). Este fármaco é usualmente empregado com adjuvante na insulinoterapia em pacientes com diabetes

tipo I ou tipo II em estágio avançado e o principal efeito adverso descrito é o desconforto gastrointestinal, majoritariamente associado à ocorrência de náuseas.^{26,40}

Figura 8. O hormônio peptídico amilina, secretado pelas células β -pancreáticas concomitantemente à insulina, e seu análogo sintético pramlintida (Symlin®, AstraZeneca), empregado no tratamento dos diabetes tipo I e II como adjuvante na insulinoterapia

4.6. Inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT-2)

Os cotransportadores sódio-glicose (SGLTs) exercem um papel crucial na homeostase e no controle da glicemia. O subtipo SGLT-1 é expresso majoritariamente no intestino delgado, atuando na absorção de glicose e galactose; e o subtipo SGLT-2, por sua vez, é expresso nos rins, mediando a reabsorção de glicose do filtrado glomerular para o plasma. Em pacientes diabéticos, a capacidade de reabsorção de glicose é aumentada através da superexpressão do transportador SGLT-2 e este processo contribui significativamente para o estabelecimento do quadro de hiperglicemia.^{6,13,35}

A história do desenvolvimento de inibidores destes transportadores se inicia com a identificação do produto natural florizina (**30**; Figura 9), um derivado glicosídico da dihidrochalcona floretina (**31**; Figura 9), isolado ainda no início do século XIX a partir da raiz da macieira. Já no final do século XIX, observou-se que o produto natural **30** provocava glicosúria e poliúria após administração por via oral, mimetizando os sintomas clínicos do diabetes e resultando

em consequente redução da glicemia. No diabético, a glicosúria e a poliúria surgem como sinais da doença quando a elevação da glicemia resulta na saturação da capacidade de reabsorção de glicose pelos transportadores SGLTs, culminando na excreção deste açúcar na urina.^{13,35,41}

Em 1899, a florizina (**30**) foi utilizada pela primeira vez em um paciente diabético para controle da hiperglicemia.³⁵ A descoberta de **30** foi decisiva para demonstrar a importância da reabsorção renal de glicose na modulação das taxas glicêmicas e para desvendar a existência dos transportadores SGLTs. Os estudos para elucidação do mecanismo de ação da florizina (**30**) começaram já na década de 1950, revelando que o composto **30** bloqueava o transporte de glicose no lúmen intestinal e nos rins, o que permitiu a identificação dos cotransportadores sódio-glicose (SGLTs) nestes tecidos. Após a identificação dos subtipos SGLT-1 e SGLT-2, foi demonstrado que a florizina (**30**) é um inibidor não seletivo destas isoformas. Uma vez que o bloqueio do subtipo SGLT-1 está associado à ocorrência de efeitos adversos, incluindo a má absorção de glicose/galactose e a ocorrência de diarreia osmótica severa, fruto da fermentação destes açúcares acumulados no

lúmen pelas bactérias da flora intestinal, a inibição seletiva do subtipo SGLT-2 passou a ser considerada como um requisito necessário para a aplicação clínica desta abordagem. Ademais, a florizina (**30**) apresenta propriedades farmacocinéticas inapropriadas, dada a labilidade metabólica da ligação *O*-glicosídica, rapidamente hidrolisada pelas glicosidases, resultando em baixa biodisponibilidade oral e reduzido tempo de meia-vida, além de efeitos tóxicos associados à liberação da dihidrochalcona floretina (**31**).^{35,42,43}

A primeira geração de análogos estruturais otimizados da florizina (**30**) surgiu a partir da década de 1990, com a descrição de novos derivados *O*-glicosídicos, *e.g.* T-1095 (**32**, Tanabe Seiyaku Co.), sergliflozina (**33**, GlaxoSmithKline) e remogliflozina (**34**, GlaxoSmithKline) (Figura 9). As alterações realizadas na subunidade aglicona de **30**

visaram minimizar a toxicidade associada à liberação da dihidrochalcona floretina (**31**), preservando-se, no entanto, o reconhecimento pelo transportador alvo SGLT-2. Uma maior proteção frente a hidrólise no trato gastrointestinal foi obtida através da modificação do resíduo de glicose em um pró-fármaco carbonato, reduzindo a afinidade de reconhecimento destes compostos *O*-glicosídicos pelas enzimas glicosidases durante a absorção por via oral (Figura 9). Adicionalmente, os derivados *O*-glicosídicos **32**, **33** e **34** apresentam seletividade moderada para o subtipo SGLT-2. No entanto, embora tenha sido observada redução da labilidade metabólica destes pró-fármacos em roedores, o resultado positivo inicial não se reproduziu em humanos. Portanto, os análogos *O*-glicosídicos de primeira geração não passaram dos ensaios clínicos de fase II.^{13,35,41}

Figura 9. Primeira geração de análogos estruturais *O*-glicosídicos do produto natural florizina (**30**), planejados como candidatos a fármacos antidiabéticos inibidores do transportador SGLT-2. A ligação *O*-glicosídica está destacada em vermelho e em azul estão identificados os grupamentos carbonatos introduzidos visando à redução da labilidade metabólica destes derivados no trato gastrointestinal frente à ação das glicosidases

A segunda geração de análogos estruturais da florizina (**30**), constituída por derivados *C*-glicosídicos, foi planejada visando solucionar a baixa estabilidade metabólica através da eliminação da ligação hidrolisável *O*-glicosídica (Figura 10).⁴¹ O precursor desta classe foi a dapagliflozina (**35**), desenvolvida por uma colaboração

entre as indústrias farmacêuticas Bristol-Myers Squibb e AstraZeneca. Neste trabalho, após a realização de um detalhado estudo de relação estrutura-atividade com variações sistemáticas no padrão de substituição do anel aromático, a dapagliflozina (**35**) foi identificada como o primeiro inibidor potente ($IC_{50} = 1,12$ nM) e seletivo (índice de

seletividade em relação ao SGLT-1 = 1200) do transportador SGLT-2 com propriedades farmacocinéticas apropriadas para uso terapêutico. Após a descoberta do fármaco **35**, diversos derivados C-glicosídicos com potencial terapêutico foram descritos e entraram em ensaios clínicos como candidatos a fármacos antidiabéticos, *e.g.*

canagliflozina (**36**, Invokana®, Janssen Pharm.- J&J), empagliflozina (**37**, Jardiance®, Boehringer Ingelheim & Eli Lilly), ipragliflozina (**38**, Suglat®, Astellas & Kotobuki Pharmaceutical), luseogliflozina (**39**, Lusefi®, Taisho Pharmaceutical Co.) e tofogliflozina (**40**, Deberza®, Chugai Pharma & Sanofi) (Figura 10).^{6,35,42-44}

2ª geração de análogos da florizina: C-glicosídicos

Figura 10. Segunda geração de análogos estruturais C-glicosídicos do produto natural florizina (**30**), aprovados para uso terapêutico como fármacos antidiabéticos inibidores seletivos do transportador SGLT-2. As informações referentes à potência (Cl_{50}) e seletividade (SGLT2/SGLT1) dos fármacos **35-39** foram introduzidas para fins de comparação. Modificações estruturais relevantes seguem destacadas em cores: alterações no anel piranosídico em azul; introdução de substituintes no anel benzênico central em verde; e sistema aromático funcionalizado ligado ao espaçador metilênico em rosa. A ligação C-glicosídica está destacada em vermelho em todas as estruturas

Enquanto a agência regulatória europeia EMEA (do inglês, *European Medicines Agency*) aprovou o uso terapêutico da dapagliflozina (**35**) em 2012, a agência americana FDA solicitou estudos adicionais ao pedido de aprovação depositado em 2011, aprovando este fármaco inovador apenas em 2014. A canagliflozina (**36**) foi o primeiro inibidor seletivo de SGLT-2 a ser aprovado pelo FDA para uso terapêutico, o que ocorreu no ano de 2013.^{10,35}

Esta nova classe de fármacos tem se

demonstrado bem tolerada, segura e eficaz no controle da glicemia em diabéticos, além de minimizar significativamente os danos microvasculares associados à hiperglicemia crônica. Ademais, a glicosúria causa perda calórica diária significativa ($\approx$ 200-300 kcal/dia), resultando em consequente perda de peso no paciente em tratamento; e a diurese osmótica leve induzida por esta mesma glicosúria resulta em redução sutil da pressão arterial, sendo vantajosa para pacientes diabéticos hipertensos.^{3,6,43}

Adicionalmente, vale destacar que o efeito farmacológico de redução da glicemia é totalmente independente da secreção e presença da insulina, podendo ser explorado nos diferentes estágios do diabetes tipo II e como adjuvante no tratamento do diabetes tipo I. Este mecanismo de ação inovador permite ainda que os inibidores de SGLT-2 sejam úteis em monoterapia ou associação com outros antidiabéticos. Além disso, o risco de hipoglicemia é mínimo, pois os inibidores de SGLT-2 não são capazes de inibir completamente a reabsorção de glicose, resultando em um efeito máximo de excreção renal de cerca de 80 g/dia, o que representa menos de 50% da glicose filtrada diariamente ($\approx$ 180g) nos rins. A maior limitação no tratamento com inibidores de SGLT2 é o aumento leve a moderado na incidência de infecções genitourinárias, *e.g.* candidíase e infecção urinária bacteriana.^{3,13,41}

5. Considerações finais

O diabetes é uma doença crônica sistêmica de progressão lenta, demandando medicamentos eficazes e com um perfil de segurança adequado ao uso contínuo. O esquema terapêutico para o tratamento do diabetes tipo II geralmente envolve uma combinação de agentes hipoglicemiantes orais de classes terapêuticas diferentes, sendo a metformina (**1**) o fármaco de primeira escolha. No entanto, em aproximadamente metade dos casos, as medicações clássicas não são eficazes no controle da hiperglicemia, no combate ao avanço da doença e na prevenção das complicações micro e macrovasculares, além estarem frequentemente associadas à ocorrência de efeitos adversos.

Em adição aos tradicionais fármacos sensibilizadores, que aumentam a resposta periférica à insulina, e secretagogos, que potencializam a secreção de insulina pelo pâncreas, novas classes terapêuticas foram

introduzidas na clínica para o tratamento do diabetes tipo II nas últimas duas décadas, destacando-se como mais promissores os incretinomiméticos e os inibidores da reabsorção de glicose nos rins.

Os fármacos incretinomiméticos, que abrangem os agonistas do receptor de GLP-1 e os inibidores da enzima DPP-4, aumentam a secreção de insulina de maneira glicose-dependente, minimizando o risco de hipoglicemia, além de promoverem aumento do tempo de esvaziamento gástrico, inibição da secreção de glucagon e redução do peso corporal. Os inibidores do transportador SGLT-2 são fármacos também recentemente introduzidos no mercado, os quais são bem tolerados, seguros e eficazes no controle da glicemia, além de promoverem melhora de comorbidades usualmente associadas ao diabetes tipo II, como a obesidade e a hipertensão arterial. Seus mecanismos de ação inovadores proporcionaram abordagens alternativas para o tratamento de pacientes com resposta inadequada às medicações antidiabéticas clássicas, além de promoverem efeito sinérgico quando empregados em associação com estes medicamentos.

No entanto, embora as melhorias recentes mereçam destaque, os novos fármacos ainda não são suficientes para controlar o avanço exponencial desta epidemia global, e as projeções para o futuro ainda permanecem preocupantes. Desta forma, ainda que diversos fármacos antidiabéticos estejam disponíveis no mercado farmacêutico, sendo amplamente empregados visando garantir o aumento da expectativa de vida, a melhoria da qualidade de vida e a redução da incidência de complicações incapacitantes nos pacientes, há uma demanda iminente por novas opções terapêuticas com eficácia e segurança superiores.

Referências Bibliográficas

- ¹ Skyler, J. S. Diabetes mellitus: Pathogenesis and treatment strategies. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, 47, 4113. [CrossRef] [PubMed]
- ² Ferreira, V. A.; Campos, S. M. B. Avanços farmacológicos no tratamento do diabetes tipo 2. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research* **2014**, 8, 72. [Link]
- ³ Wilding, J. P. H. The role of the kidneys in glucose homeostasis in type 2 diabetes: Clinical implications and therapeutic significance through sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Metabolism* **2014**, 63, 1228. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴ Guo, C.; Hu, M.; DeOrazio, R. J.; Usyatinsky, A.; Fitzpatrick, K.; Zhang, Z.; Maeng, J.-H.; Kitchen, D. B.; Tom, S.; Luche, M.; Khmel'nitsky, Y.; Mhyre, A. J.; Guzzo, P. R.; Liu, S. The design and synthesis of novel SGLT2 inhibitors: C-glycosides with benzyltriazolopyridinone and phenylhydantoin as the aglycone moieties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2014**, 22, 3414. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵ Donath, M. Y. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nature Reviews Drug Discovery* **2014**, 13, 465. [CrossRef] [PubMed]
- ⁶ Kahn, S. E.; Cooper, M. E.; Del Prato, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet* **2014**, 383, 1068. [CrossRef] [PubMed]
- ⁷ Du, X.; Lizarzaburu, M.; Turcotte, S.; Lee, T.; Greenberg, J.; Shan, B.; Fan, P.; Ling, Y.; Medina, J. C.; Houze, J. Optimization of triazoles as novel and potent nonphlorizin SGLT2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21, 3774. [CrossRef] [PubMed]
- ⁸ Sanders, L. J. From Thebes to Toronto and the 21st Century: An Incredible Journey. *Diabetes Spectrum* **2002**, 15, 56. [Link]
- ⁹ Rebollo, R. A. O legado hipocrático e sua fortuna no período greco-romano: de Cós a Galeno. *Scientiae Studia* **2006**, 4, 45. [Link]
- ¹⁰ Diamant, M.; Morsink, L. M. SGLT2 inhibitors for diabetes: turning symptoms into therapy. *The Lancet* **2013**, 382, 917. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹ Dwivedi, G.; Dwivedi, S. Sushruta – the Clinician – Teacher par excellence. *Indian Journal of Chest Disease and Allied Science* **2007**, 49, 243. [Link]
- ¹² IDF Diabetes Atlas, 6 ed. International Diabetes Federation, 2013, disponível em: <www.idf.org/diabetesatlas>. Acesso em: 20 dezembro 2015.
- ¹³ Hasan, F. M.; Alsahli, M.; Gerich, J. E. SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* **2014**, 104, 297. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁴ Fain, J. A.; Miller, D. K. Pharmacologic interventions for type 1 and type 2 diabetes. *Nursing Clinics of North America* **2006**, 41, 589. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁵ Chai, T. F.; Hong, S. Y.; He, H.; Zheng, L.; Hagen, T.; Luo, Y.; Yu, F.-X. A potential mechanism of metformin-mediated regulation of glucose homeostasis: Inhibition of thioredoxin-interacting protein (Txnip) gene expression. *Cellular Signalling* **2012**, 24, 1700. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶ Wermuth, C. G. *The Practice of Medicinal Chemistry*, 3a. ed., Academic Press: Amsterdam, **2008**.
- ¹⁷ Bailey, C. J.; Day, C. Metformin: its botanical background. *Practical Diabetes International* **2004**, 21, 115. [CrossRef]
- ¹⁸ Scheen, A. J.; Paquot, N. Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism* **2013**, 39, 179. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ Hollander, P. A review of type 2 diabetes drug classes. *US Endocrinology* **2008**, 4, 58. [CrossRef]
- ²⁰ Day, C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs. *Diabetic Medicine* **1999**, 16, 179. [CrossRef] [PubMed]
- ²¹ Tavares, V.; Hirata, M. H.; Hirata, R. D. C. Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama (PPAR γ): Estudo Molecular na Homeostase da Glicose, Metabolismo de Lipídeos e Abordagem Terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* **2007**, 51, 526. [CrossRef]

- ²² Seufert, J.; Lübben, G.; Dietrich, K.; Bates, P. C. A comparison of the effects of metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Therapeutics* **2004**, *6*, 805. [CrossRef] [PubMed]
- ²³ Horita, S.; Nakamura, M.; Satoh, N.; Suzuki, M.; Seki, G. Thiazolidinediones and edema: Recent advances in the pathogenesis of thiazolidinediones-induced renal sodium retention. *PPAR Research* **2015**, *2015*, 1. [CrossRef]
- ²⁴ Shintani, M.; Nishimura, H.; Yonemitsu, S.; Ogawa, Y.; Hayashi, T.; Hosoda, K.; Inoue, G.; Nakao, K. Troglitazone not only increases GLUT4 but also induces its translocation in rat adipocytes. *Diabetes* **2001**, *50*, 2296. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁵ Gross, B.; Staels, B. PPAR agonists: multimodal drugs for the treatment of type-2 diabetes. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* **2007**, *21*, 687. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁶ White Jr, J. R. A brief history of the development of diabetes medications. *Diabetes Spectrum* **2014**, *27*, 82. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁷ Quianzon, C. C. L.; Cheikh, I. E. History of current non-insulin medications for diabetes mellitus. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* **2012**, *2*, 19081. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁸ Harrigan, R. A.; Nathan, M. S.; Beattie, P. Oral agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacology, toxicity and treatment. *Annals of Emergency Medicine* **2001**, *38*, 68. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁹ Corathers, S. D.; Peavie, S.; Salehi, M. Complications of diabetes therapy. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* **2013**, *42*, 947. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁰ Melo, E. B.; Carvalho, I. α e β -glucosidases como alvos moleculares para o desenvolvimento de fármacos. *Química Nova* **2006**, *29*, 840. [CrossRef]
- ³¹ Ferreira, S. B.; Sodero, A. C. R.; Cardoso, M. F. C.; Lima, E. S.; Kaiser, C. R.; Silva Jr., F. P.; Ferreira, V. F. Synthesis, biological activity, and molecular modeling studies of 1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates as α -glucosidases inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53*, 2364. [CrossRef] [PubMed]
- ³² Tabussum, A.; Riaz, N.; Saleem, M.; Ashraf, M.; Ahmad, M.; Alam, U.; Jabeen, B.; Malik, A.; Jabbar, A. Alpha-glucosidase inhibitory constituents from *Chrozophora plicata*. *Phytochemistry Letters* **2013**, *6*, 614. [CrossRef]
- ³³ Grabley, S.; Thiericke, R. Bioactive agents from natural sources: Trends in discovery and application. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology* **1999**, *64*, 101. [PubMed]
- ³⁴ Wang, T.; Li, C.-Q.; Zhang, H.; Li, J.-W. Response surface optimized extraction of 1-deoxynojirimycin from mulberry leaves (*Morus alba* L.) and preparative separation with resins. *Molecules* **2014**, *19*, 7040. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁵ Bauer, A.; Brönstrup, M. Industrial natural product chemistry for drug discovery and development. *Natural Products Reports* **2014**, *31*, 35. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁶ Tahrani, A. A.; Piya, M. K.; Kennedy, A.; Barnett, A. H. Glycaemic control in type 2 diabetes: targets and new therapies. *Pharmacology & Therapeutics* **2010**, *125*, 328. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁷ Patel, B. D.; Ghatge, M. D. Recent approaches to medicinal chemistry and therapeutic potential of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *74*, 574. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁸ Peters, J.-U. 11 Years of cyanopyrrolidines as DPP-IV inhibitors. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2007**, *7*, 579. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁹ Nauck, M. A. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: Properties, functions and clinical implications. *The American Journal of Medicine* **2011**, *124*, S3. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴⁰ Ryan, G.; Briscoe, T. A.; Jobe, L. Review of pramlintide as adjunctive therapy in treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy* **2008**, *2*, 203. [CrossRef] [PubMed]

- ⁴¹ Kurosaki, E.; Ogasawara, H. Ipragliflozin and other sodium–glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: Preclinical and clinical data. *Pharmacology & Therapeutics* **2013**, *139*, 51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Robinson, R.; Mascitti, V.; Boustany-Kari, C.; Carr, C.; Foley, P.; Kimoto, E.; Leininger, M.; Lowe, A.; Klenotic, M.; MacDonald, J.; Maguire, R.; Masterson, V.; Maurer, T.; Miao, Z.; Patel, J.; Préville, C.; Reese, M.; She, L.; Steppan, C.; Thuma, B.; Zhu, T. C-aryl glycoside inhibitors of SGLT2 : Exploration of sugar modifications including C-5 spirocyclization. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20*, 1569. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴³ Chen, Z.; Wang, R.; Qing, F. Synthesis and biological evaluation of SGLT2 inhibitors: gem-difluoromethylenated dapagliflozin analogs. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 2171. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁴ Kim, M.; Lee, J., Youn, K.; Lee, S.-H.; Son, E.-J.; Jung, M. E.; Lee, S. H.; Song, K.-S.; Lee, M.; Han, H.-K.; Kim, J.; Lee, J. Novel C-aryl glucoside SGLT2 inhibitors as potential antidiabetic agents: Pyridazinylmethylphenyl glucoside congeners. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2010**, *20*, 3420. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]